

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

特許第3212313号

(P3212313)

(45) 発行日 平成13年 9 月25日 (2001. 9. 25)

(24) 登録日 平成13年 7 月19日 (2001. 7. 19)

(51) Int.Cl.⁷B 0 1 D 71/16
69/08

識別記号

F I

B 0 1 D 71/16
69/08

請求項の数13(全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平7-522265

(86) (22) 出願日 平成7年3月2日 (1995. 3. 2)

(86) 国際出願番号 P C T / J P 9 5 / 0 0 3 3 9

(87) 国際公開番号 W O 9 5 / 2 4 2 6 2

(87) 国際公開日 平成7年9月14日 (1995. 9. 14)

審査請求日 平成10年6月12日 (1998. 6. 12)

(31) 優先権主張番号 特願平6-62144

(32) 優先日 平成6年3月8日 (1994. 3. 8)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(31) 優先権主張番号 特願平6-62145

(32) 優先日 平成6年3月8日 (1994. 3. 8)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(73) 特許権者 999999999

帝人株式会社

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

(72) 発明者 江見 慎悟

山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社医療岩国製造所内

(72) 発明者 曾我 宏治

山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社医療岩国製造所内

(72) 発明者 福原 聡

山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社医療岩国製造所内

(74) 代理人 999999999

弁理士 石田 敬 (外3名)

審査官 中野 孝一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 中空糸状血液浄化膜およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 実質上セルロースアセテートからなる中空糸状膜であり、前記中空糸の内表面におけるセルロースアセテートのポリマー粒子の分布が実質上無方向性であり、前記中空糸の内表面および外表面の両方にそれぞれ30～1000nmの厚さの緻密層を有し、両緻密層の間の膜壁部が実質上均質なポラス構造を有しており、in-vitroでの限外濾過係数(UFR)が10～50ml/m²・mmHg・Hrであり、(in-vivoのUFR)/(in-vitroのUFR)なる比の値が0.3以上であり、血漿アルブミンの透過阻止率が90%以上であり、かつ、in-vivoでのβ₂-ミクログロブリン(β₂-MG)のふるい係数が0.4以上であることを特徴とする中空糸状血液浄化膜。

【請求項2】 前記中空糸の内表面が実質上フラットである、請求項1記載の膜。

【請求項3】 前記in-vitroでの限外濾過係数(UFR)が15～35ml/m²・mmHg・Hrである、請求項1または2に記載の膜。

【請求項4】 前記(in-vivoのUFR)/(in-vitroのUFR)の比の値が0.35以上である、請求項1～3のいずれかに記載の膜。

【請求項5】 前記血漿アルブミンの透過阻止率が93%以上である、請求項1～4のいずれかに記載の膜。

【請求項6】 前記セルロースアセテートの酢化度が50～58%であり、かつその重合度が160～400である、請求項1～5のいずれかに記載の膜。

【請求項7】 セルロースアセテート重合体100重量部に対し、セルロースアセテート重合体に対して熱可塑性作用を有し、溶解パラメーターが10未満である水溶性多価アルコールの少なくとも1種(X重量部)と、溶解パラ

メーターが14を超える、少なくとも一残基がグリセリンからなる水溶性ポリエーテルの少なくとも1種（Y重量部）と、および溶解パラメーターが10～14の範囲にある水溶性多価アルコールの少なくとも1種（Z重量部）とを、それぞれ下記式（i）～（iii）

$$120 \leq X + Y + Z \leq 250 \quad \dots (i)$$

$$10 \leq Y \leq 100 \quad \dots (ii)$$

$$3 \leq Z \leq 50 \quad \dots (iii)$$

の範囲で含む混合物を、中空糸状に溶融紡糸し、次いで得られた中空糸を加温された水性媒体により抽出処理し、さらに水溶性でかつ無害であり、溶解パラメーターが14を越える、少なくとも一残基がグリセリンからなるポリエーテルもしくは多価アルコールの少なくとも1種を付着させることを特徴とする中空糸状血液浄化膜の製造方法。

【請求項8】セルロースアセテート重合体100重量部に対する添加剤の各成分の量X、YおよびZ（重量部）が、下記式（i-1）～（iii-1）の範囲にある請求項7記載の方法。

$$160 \leq X + Y + Z \leq 240 \quad \dots (i-1)$$

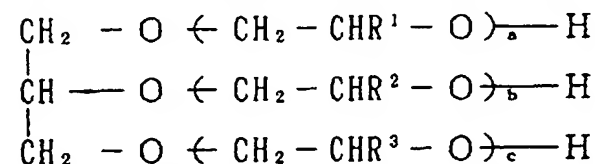
$$10 \leq Y \leq 80 \quad \dots (ii-1)$$

$$3 \leq Z \leq 35 \quad \dots (iii-1)$$

【請求項9】前記溶解パラメーターが10～14の範囲にある水溶性多価アルコールが炭素数4～6の脂肪族グリコールである、請求項7記載の方法。

【請求項10】前記溶解パラメーターが10未満の水溶性多価アルコールが分子量200以上の水溶性多価アルコールである、請求項7記載の方法。

【請求項11】前記水溶性ポリエーテルが、下記式



（式中、R¹、R²およびR³は、同一であっても相異なってもよく、それぞれHまたは-CH₃を表し、a、bおよびcはそれぞれ0または自然数であり、1 ≤ a + b + c ≤ 20である）

で表されるポリエーテル、重合度が2～20のグリセリンの重合体であるポリエーテルまたはそれらの混合物である、請求項7記載の方法。

【請求項12】前記加温された水性媒体が70～88℃の温水である、請求項7記載の方法。

【請求項13】前記セルロースアセテートの酢化度が50～58%であり、かつその重合度が160～400である請求項7の製造方法。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、中空糸状血液浄化膜、特に特定の内外表面状態および断面状態を有し、特定の選択透過性を有す

る高性能のセルロースアセテート中空糸からなる血液浄化膜に関する。さらに詳しくは、本発明は、β₂-マイクログロブリン（β₂-MG）のような分子量が1万～2万の中高分子量タンクの除去性能に優れ、かつ血漿アルブミンの透過阻止率に優れ、in-vivoとin-vitroでの限外濾過係数（UFR）の値の違いが小さく、性能の経時的な変化が少なく、さらには生体適合性にも優れた、高重合度を有するセルロースアセテート重合体から構成された中空糸からなる血液浄化膜を提供する。本発明は、また、そのような血液浄化膜の製造方法を提供する。背景技術

選択透過性の中空糸は、血液透析において従来より実用的に使用されてきている。血液透析に用いられる血液浄化器は、筐体の中に透析膜、例えば、中空糸状の膜を並列して多数本収納し、その中空内部に患者の血液を流し、外部、すなわち、中空糸間に透析液を流して、中空糸状膜を介して透析によって、血液中の老廃物を除去し、電解質濃度を是正するとともに、中空糸内外に圧力差を与えて限外濾過によって血液中の余剰水分を除去するものである。

血液処理用の中空糸は、目的に応じ、特定の物質を選択的に透過し得るものでなければならない。その性能は、中空糸の素材やポロシティ（細孔の大きさ、数など）、膜厚などによって決定される。

血液浄化器用の中空糸の素材としては、セルロースやセルロースアセテートが一般によく用いられる。特に、セルロースアセテートは、可塑性溶融紡糸や湿式紡糸などの通常用いられる紡糸方法によって比較的容易に製造でき、得られた中空糸を血液透析治療に用いた際に、例えばセルロースの中空糸の場合に比較して、補体活性をある程度抑制し得る等の利点を有する。

しかしながら、従来のセルロースアセテートからなる血液浄化膜は、透析前はβ₂-MGの除去が可能な程孔径が大きい膜でも、透析操作中にタンパクなどの吸着等による目詰りが生じて、限外濾過係数が大巾に減少する等の経時的な劣化が認められたり、また膜が緻密すぎてβ₂-MGのような中高分子量タンクの除去性能が低いものであった。

一方、セルロースアセテートの溶融紡糸による中空繊維については、特開昭54-42420号公報に、セルロースエステルにポリエチレングリコールおよびグリセリンの均一混合物を加えて中空繊維を製造した後、混合物を抽出処理することにより透析用膜を得る方法が記載されている。しかし、この方法で得られた膜は、物質透過性が低分子量物質に限られ、また緻密性の膜となっており、本発明の製造方法で得られた膜とは大きく異なる。

また、特公平3-62447号公報には、本発明者らの一部により、セルロースエステルに、水溶性多価アルコールとセルロースエステルに対し実質的な可塑性作用がなく、かつ、多価アルコールに相溶性を呈する、一残基が

グリセリンからなるポリエーテルの群から選ばれる添加剤とをある割合で混合した組成物を中空繊維化し、この添加剤を抽出除去する方法が提案されている。そこでは、セルロースアセテートを溶融紡糸する際にマイクロ相分離を形成させる製法、つまり、特定の水溶性多価アルコールと一残基がグリセリンからなるポリエーテル群の組み合わせによる膜の製造方法が示されている。これは、従来の溶融紡糸によるセルロースアセテート系中空繊維の多孔性構造体の製造方法に比べ、かなり改良されたものではあった。

発明の開示

本発明者らは、従来のセルロースアセテートを用いた血液浄化膜にはみられない、経時的劣化が少なく、 β_2 -MGのような中高分子量タンパク等の除去性能に優れ、さらに血液適合性に優れたセルロースアセテート系中空糸状血液浄化膜を提供すべく鋭意研究を行なった。

本発明者らは、中空部の内表面が実質上フラットであり、かつ、内表面におけるセルロースアセテートのポリマー粒子の並び方が実質上無方向であり、さらに中空糸の断面において膜最内部および最外部にそれぞれ厚さが30~1000nmの範囲の薄い緻密層を有し、膜内部から膜外部にわたり実質上均質なポーラス構造を有しているセルロースアセテート中空糸膜が、所望の特性を有する血液浄化膜となりうることを見出し、本発明に到達した。

すなわち、本発明は、実質上セルロースアセテートからなる中空糸状膜であり、前記中空糸の内表面におけるセルロースアセテートのポリマー粒子の分布が実質上無方向性であり、前記中空糸の内表面および外表面の両方にそれぞれ30~1000nmの厚さの緻密層を有し、両緻密層の間の膜壁部が実質上均質なポーラス構造を有しており、in-vitroでの限外濾過係数(UFR)が $10\sim 50\text{ml/m}^2\cdot\text{mmHg}\cdot\text{Hr}$ であり、(in-vivoのUFR)/(in-vitroのUFR)なる比の値が0.3以上であり、血漿アルブミンの透過阻止率が90%以上であり、かつ、in-vivoでの β_2 -ミクログロブリン(β_2 -MG)のふるい係数が0.4以上であることを特徴とする中空糸状血液浄化膜を提供する。

かかる本発明には、前記中空糸の内表面が実質上フラットである中空糸状血液浄化膜、前記in-vitroのUFRが $15\sim 35\text{ml/m}^2\cdot\text{mmHg}\cdot\text{Hr}$ である中空糸状血液浄化膜、さらには前記血漿アルブミンの透過阻止率が93%以上である中空糸状血液浄化膜が含まれる。かかる本発明には、さらに、セルロースアセテートの酞化度が50~58%であり、かつ、セルロースアセテートの重合度が160~400である中空糸状血液浄化膜が含まれる。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の血液浄化膜に有用な中空糸における内表面の高分解能走査型電子顕微鏡(SEM)写真(5万倍)の例示である。

図2は、本発明の血液浄化膜に有用な中空糸の断面

の最内層部の高分解能SEM写真(5万倍)の例示であって、左端に内表面の緻密層が見られる。

図3は、本発明の血液浄化膜に有用な中空糸の断面の壁膜中間部の高分解能SEM写真(5万倍)の例示である。

図4は、本発明の血液浄化膜に有用な中空糸の断面の最外層部の高分解能SEM写真(5万倍)の例示であって、右端に外表面の緻密層が見られる。

図5は、本発明の血液浄化膜に有用な中空糸の断面の壁膜中間部の高分解能SEM写真(10万倍)の例示である。

図6は、比較例1における中空糸の内表面の高分解能SEM写真(5万倍)の例示である。

図7は、比較例1における中空糸の断面の壁膜中間部の高分解能SEM写真(5万倍)の例示である。

図8は、比較例2における中空糸の断面の壁膜中間部の高分解能SEM写真(5万倍)の例示である。

発明を実施するための最良の形態

本発明に用いられるセルロースアセテート中空糸は、実質上セルロースアセテート重合体を主たる構成成分とするものである。セルロースアセテート重合体としては、セルロースの-OH基がある割合でアセチル化されたものをいい、具体的にはセルロースジアセテートおよびセルローストリアセテートが好ましい。なかでも、酞化度が50~58%、さらには52~57%、さらには53~56%の範囲にあるセルロースアセテートが特に好ましい。酞化度が50%以下では、大きな細孔半径の孔を多数得るのが難しい場合がある。酞化度が58%を越えると、血液処理時に血中のタンパク等の吸着等による目詰りが生じ易くなる場合がある。ここで、酞化度とは、試料(ポリマー)中に占める結合酞酸の量(重量%)をいい、平均酞化度を意味する。

なお、本発明において、内表面および外表面の緻密層の厚さは好ましくは30~100nmであり、in-vitroのUFRは好ましくは $15\sim 35\text{ml/m}^2\cdot\text{mmHg}\cdot\text{Hr}$ であり、(in-vivoのUFR)/(in-vitroのUFR)の値は好ましくは0.35以上、さらに好ましくは0.40以上であり、血漿アルブミンの透過阻止率は好ましくは93%以上であり、またin-vivoでの β_2 -MGのふるい係数は好ましくは0.45以上である。

本発明に用いられるセルロースアセテート重合体は、平均重合度が160~400、特に200~300であるのが好ましい。ここで、平均重合度は、重合体の重量平均分子量をその重合体の繰返し単位の分子量で割った値を意味する。重量平均分子量の測定法としては、例えば、ゲル透過クロマトグラフィー、粘度測定、沈降平衡の測定、光散乱法等が挙げられる。

平均重合度が200未満では、製糸時、特に溶融紡糸による製糸時に、ドーブのポリマー濃度を低くしにくく、 β_2 -MGの除去可能な適正な細孔半径を有する膜を得る

のが困難であり、また細孔の保持強度が低くなる。逆に、400を越える場合、重合体自体の製造が困難であり、また溶融紡糸するに際して高温が必要となり、セルロースアセテートの分解が生じ易くなる。

さらに、中空糸の内径は、100~300 μ mであるのが好ましく、150~250 μ mであるのがさらに好ましい。膜厚は、湿潤状態で20 μ m以下、特に10~16 μ mであるのが好ましい。

また、セルロースアセレート中空糸は外周部において長手方向に延長されたフィンをも有するものであってもよく、この場合フィンの高さHと巾Wの比H/Wは0.5以上であるのが好ましい。この比H/Wが0.5未満である場合には、血液浄化器内に収納した場合の中空糸どうしの密着を防止する効果が得にくく、好ましくない。さらに好ましくは、比H/Wは0.8以上である。ここで、フィンの巾Wとは、フィンの高さHの1/2の位置における巾(μ m)を意味する。

さらに、中空糸のフィンの数xは少なくとも1であるのがよいけれども、11以上になるとフィン根元部による有効膜面積の減少が顕著になり、血液浄化器における物質透析性能、水透過性能が著しく低下し、実質的でない。従って、xは一般に1~10であるのが好ましく、2~8であるのがさらに好ましく、特に有効な範囲は3~7である。

フィンの高さHは、5~100 μ m、特に9~60 μ mであるのが好ましい。また、フィン高さH(μ m)と膜厚h(μ m)の比H/hは、0.5~3、特に1~2であるのが好ましい。さらに、フィンの平均高さH(μ m)とフィンを除外した中空糸の平均外径d(μ m)の比H/dは、好ましくは0.01~1、さらに好ましくは0.02~0.5、特に好ましくは0.03~0.2の範囲である。

また、フィンの根元の巾はフィンの上部に比して狭いのが望ましいが、通常は紡糸原液が口金から吐出された後で、原液の表面張力により根元部分が広くなりやすい。かかる根元の巾は、15~50 μ m、好ましくは20~40 μ mであるのが適当である。

このような範囲にあるフィン付中空糸は、真円性が良

好であり、中空糸内での血液凝固や残血が生じにくい点でも好ましい。

また、用いられる中空糸としては、再湿伸長率が3%以下であるものが好ましい。再湿伸長率が3%を超える場合には、実質上乾燥状態で血液浄化器に収納した後に生理食塩水等を充填して湿潤状態にした際の中空糸の伸びが大きすぎて、中空糸どうしの局所的な密着が増し、中空糸の折れ曲りなどが発生することがあるので好ましくない。さらに好ましくは、再湿伸長率は2.5%以下である。また、再湿伸長率の下限は、特に限定されるものではない。

なお、再湿伸長率 α は、実質上乾燥状態にある中空糸を約0.1g/deの荷重下で測定した長さLと中空糸を水で湿潤状態にして約0.01g/deの荷重下で測定した場合の長さL₁を測定し、 $\alpha = \{ (L_1 - L) / L \} \times 100$ なる計算式により得られるものである。ここで、実質上の乾燥状態とは、中空糸をグリセリン水溶液に浸漬した後乾燥することにより得られる、グリセリン含有率が30~60%であり、水含有率が0.5~9%である状態を意味する。

さらに、本発明に用いられる中空糸は、実質上曲げ剛性が200mg/200本以上の範囲にあるものが好ましく、また湿潤時において中空糸内を加圧した場合の耐圧性として、破裂圧力が4kg/cm²以上であるのが好ましい。かかる範囲にあるものは、血液浄化器製造時における中空糸の取扱いが容易であり、血液浄化器内での各中空糸の長さが均一になりやすく、また血液浄化器の使用時における加圧走査による中空糸の破損が生じにくいという利点を与える。

本発明の中空糸状血液浄化膜は、 β_2 -MGのような高分子量タンパクの除去性能に優れているだけでなく、ウレアのような低分子の除去性能も良好である。ウレアについての総括物質移動係数は、0.040cm/分以上、好ましくは0.042cm/分以上、さらに好ましくは0.047cm/分以上である。ここで、総括物質移動係数(K₀)は、下記式により導かれる値であり、血液浄化器内における溶質の通り易さを表すパラメーターである。

$$K_0 = \frac{Q_B \ln \frac{1 - C_L / Q_D}{1 - C_L / Q_B}}{A (1 - Z)}$$

ここで、Q_Bは血流量(ml/分)、Q_Dは透析液流量(ml/分)、Aは膜面積(cm²)、ZはQ_B/Q_D、そしてC_Lはクリアランスである。そして、クリアランスは、血流量のうち溶質の濃度が0になったときの流量を意味し、下記式により求められる。

$$C_L = \frac{C_{B1} \times Q_{B1} - C_{B0} \times Q_{B0}}{C_{B1}}$$

ここで、C_{B1}は血液流入側の溶質濃度、Q_{B1}は血液流入側の流量、C_{B0}は血液流出側の溶質濃度、そしてQ_{B0}は血液流出側の流量である。

本発明に有用な、上記の如き中空糸は、溶融紡糸、湿式紡糸、半乾半湿紡糸等の公知の方法のいずれによっても製造することができる。例えば、溶融紡糸法の場合には、添加剤を含有するセルロースアセレート重合体の加熱溶融液を紡糸原液として用い、これを紡糸口金から吐

出し、冷却することにより固化せしめて中空糸を成形した後、セルロースアセテート重合体を溶解せず、添加剤を溶解し得る溶媒により、例えば中空糸中の添加剤の少なくとも一部を抽出除去することによって、選択透過性を有するセルロースアセテート中空糸を得ることができる。

従って、本発明の中空糸状血液浄化膜は、例えば、次のような方法により製造することができる。すなわち、セルロースアセテート重合体100重量部に対し、セルロースアセテート重合体に対して熱可塑化作用を有し、溶解パラメーターが10未満である水溶性多価アルコールの少なくとも1種（X重量部）と、溶解パラメーターが14を超える、少なくとも一残基がグリセリンからなる水溶性ポリエーテルの少なくとも1種（Y重量部）と、および溶解パラメーターが10～14の範囲にある水溶性多価アルコールの少なくとも1種（Z重量部）とを、それぞれ下記式（i）～（iii）

$$120 \leq X + Y + Z \leq 250 \quad \dots (i)$$

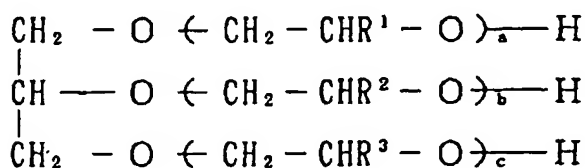
$$10 \leq Y \leq 100 \quad \dots (ii)$$

$$3 \leq Z \leq 50 \quad \dots (iii)$$

の範囲で含む混合物を、中空糸状に溶融紡糸し、次いで得られた中空糸を加温された水性媒体により抽出処理し、さらに水溶性でかつ無害であり、溶解パラメーターが14を越える、少なくとも一残基がグリセリンからなるポリエーテルもしくは多価アルコールの少なくとも1種を付着させるのである。

セルロースアセテート重合体に対して熱可塑化作用を有し、溶解パラメーターが10未満である水溶性多価アルコールとしては、例えば、分子量200以上のポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等の水溶性多価アルコールが挙げられ、特に好ましくは高温での溶融紡糸を安定して行うためにも200以上の分子量を有するポリエチレングリコールが挙げられる。かかる多価アルコールは、セルロースアセテート重合体の可塑剤として作用するものである。

溶解パラメーターが14を越え、少なくとも一残基がグリセリンからなるポリエーテルの具体例としては、グリセリンの水酸基とエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールまたはエチレングリコールとプロピレングリコールの共重合体の水酸基との脱水反応によって得られる次式



（式中、R¹, R²およびR³は、同一であっても異なってもよく、それぞれHまたは-CH₃を表し、a, bおよびcはそれぞれ0または自然数であり、1 ≤ a + b + c ≤

20である）

で表されるポリエーテル、および重合度が2～20のグリセリンの重合体であるポリエーテルならびにそれらの混合物がある。特に有用なポリエーテルの具体例としては、ジグリセリン、グリセリンおよびそれらの混合物がある。かかるポリエーテルは、セルロースアセテート重合体との相溶性が低いことによるマイクロ相分離効果を有し、従って起孔剤として作用する。このポリエーテルの分子量は、上記に規定した範囲内にあるのが好ましく、それを超える分子量では多価アルコールの可塑化作用が阻害され、製糸性を損なうことがある。

さらに、溶解パラメーターが10～14の水溶性多価アルコールとしては水溶性の2価アルコールが好ましく、その具体例としては1,4-ブタンジオール、1,5-ペンタンジオール、トリエチレングリコール等の、炭素数が4～6の脂肪族のグリコール類が挙げられる。なかでも、ブタンジオールが特に好ましい。この水溶性多価アルコールは、前記可塑剤中での前記ポリエーテルの分散性を向上させるための分散剤として作用する。

上記の方法において、セルロースアセテート重合体100重量部に対する各添加成分の量X, YおよびZ（重量部）は、下記式（i-1）～（iii-1）の範囲にあるのが好ましい。

$$160 \leq X + Y + Z \leq 240 \quad \dots (i-1)$$

$$10 \leq Y \leq 80 \quad \dots (ii-1)$$

$$3 \leq Z \leq 35 \quad \dots (iii-1)$$

このような混合割合をもつ混合物を用いれば、中空繊維を得るための公知の溶融紡糸方法により、所望の形状を有する、真円性の良好な中空繊維を安定して長時間紡糸することができる。

上記本発明の方法において、ポリエーテルの量が10重量部未満（Y < 10）であると、混合物の溶融粘度の温度に対する依存性が著しく大きくなり、わずかの温度差により溶融粘度が大きく変化することから、安定して紡糸することは困難になる。また、この量が100重量部以上（Y > 100）であると、多価アルコールのもつ可塑性が弱められ、紡糸時に断糸が発生し易く、また多価アルコールとポリエーテルが繊維壁に分離析出しやすく、抽出処理後の繊維の溶質に対する分画特性を損いやすい。

このセルロースアセテート重合体、溶解パラメーターが10未満の多価アルコール、溶解度パラメーターが14を越えるポリエーテルおよび溶解パラメーターが10～14の多価アルコールからなる混合物を紡糸することにより、所望の除水性能および物質透過性を有する中空繊維を得ることが可能となるが、これらの性能はこれらの各成分の組成と、この組成に基づく中空糸膜の性質に負うところが大きい。

混合物中に占めるポリエーテルの量が少ない場合、セルロースアセテート重合体に対する多価アルコールのもつ親和性が強いいため、セルロースアセテート重合体の分

子レベルでみてほぼ均一な組成の混合物となる。従って、溶融紡糸後抽出処理をしても所望の透過性を有する中空糸膜を得ることはできない。

また、分散剤としての多価アルコールすなわち溶解パラメーター10～14の多価アルコールの量が3重量部未満 ($Z < 3$) ではポリエーテルのドープ中での分散が悪く、均一なマイクロ相分離構造が得られず、大孔径の孔が形成されやすく、逆にこの量が50重量部を越える ($Z > 50$) と中空糸の内面の荒れが生じやすく、残血が多く生じるようになる。

なお、この明細書にいう溶解パラメーターは、Hildebrandにより提唱されたもので、凝集エネルギー密度から求められるものである (J. Hildebrand & R. L. Scott, The Solubility of Non Electrolytes, pp. 94, 121, 425 (1948) 参照)。

溶融紡糸により得られた中空糸は、次いで、加温された水性媒体による抽出処理に付され、これにより各添加成分 (可塑剤、起孔剤および分散剤) が抽出除去される。この抽出処理は、70～88℃の温水を用いて行うのが好ましい。70℃未満では十分な性能が得られず、88℃を越えると中空糸の内面の平滑性が悪くなり、残血等の問題が生じてくる場合がある。

次に、この中空糸に、グリセリン等の水溶性でかつ無害であり、溶解パラメーターが14を越える多価アルコール類もしくは少なくとも一残基がグリセリンからなるポリエーテル類から選ばれる少なくとも1種を付着させる。これらは、セルロースアセテート重合体100重量部に対し90～150重量部の量で付与されるのが好ましい。90重量部未満では、孔の安定保持性を欠き、そのために性能が低くなりやすい。一方、150重量部を越えると、血液浄化器のモジュール成型時に管板部にリークが発生しやすくなる。

以下に実施例を挙げて本発明をさらに説明する。ただし、本発明は、これらの実施例により何ら限定されるものではない。なお、例中、「部」は重量部である。

$$\text{透過阻止率} = \frac{\text{濾液中のアルブミン濃度}}{\text{元液中のアルブミン濃度}} \times 100(\%)$$

また、in-vivoでの β_2 -MGのふるい係数は、

$$\text{ふるい係数(SC)} = \frac{\text{濾液中の}\beta_2\text{-MG濃度}}{\text{血液浄化器へ入る前の血中の}\beta_2\text{-MGの濃度}}$$

により求めた。なお、かかる β_2 -MGのふるい係数は、臨床透析試験において血液流量を200ml/分とし、透析開始後1時間でECUM法により測定を行った。

また、ここで用いる限外濾過係数 (UFR) は単位圧力 (mmHg) で単位時間 (1時間) に得られる単位面積 (m^2) 当たりの除水流量 ($\text{ml}/\text{m}^2 \cdot \text{mmHg} \cdot \text{hr}$) をいい、i

実施例1

平均重合度260および酢化度54%のセルロースジアセテート100部に対し、分子量400のポリエチレングリコール (溶解パラメーター8.6) 76%、ジグリセリン (溶解パラメーター15) 17%および1,4-ブタンジオール (溶解パラメーター13) 7%の重量割合で混合した添加剤を210部加えて混合した。この混合物を180～200℃で溶融し、中空糸用の二重円環状スリットを有する口金を用い、中空部に窒素ガスを入れ、紡糸した。

次いで、84℃の熱水により添加剤を抽出し、さらにこの中空糸に対しグリセリン (溶解パラメーター17.2) を120PHR (重合体100部当たり120部) の量で付与した後乾燥し、中空糸を束状に集束し、膜面積が約1.5 m^2 の血液浄化器を組み立てた。中空糸の内径は197 μm 、膜厚は13.0 μm であった。

なお、この際、中空糸の内表面および繊維軸方向に直角の割断面 (以下単に「割断面」という) を高分解能SEM (S-900型、日立製作所製) を用いて観察した。それらの写真を図1～図5に示す。

得られた中空糸の内表面は実質上フラットであり、セルロースジアセテートのポリマー粒子の並び方は実質上無方向性を示しており (図1参照)、中空糸の割断面においては最内部および最外部の双方に約50nmの厚さの薄い緻密層があり、最内部から最外部にわたる中間部分は実質上均質なポーラス構造を有していた (図2～図5参照)。

この血液浄化器の性能を表1に示す。

ここで、血漿アルブミンの透過阻止率は、人血漿 (日本生物材料センター経由で和光純薬 (株) より入手) を用いて、下記式より求めた。なお、この時の人血漿の循環量は200ml/分であり、濾液も元液に戻し、元液の温度を37℃とし、濾液量はスタート時に約10ml/分に差圧をセットして2時間の循環後に、ECUM法 (透析液を使用せず、限外濾過のみで測定) で実施した。

in-vivoのUFRは臨床透析試験で透析開始から1時間経過後に実測したものであり、in-vitroのUFRは蒸留水を用いて測定したものである。

残血性は、臨床透析試験終了時に返血操作を行った後の血液浄化器の中空糸部の残血を目視により評価した。

表1

UFR			血漿アルブミン の透過阻止率	β_2 -MGの ふるい係数 (in-vivo)	残血性 (in-vivo)
in-vitro	in-vivo	in-vivo/ in-vitro			
34	17	0.5	95%	0.48	良好

実施例2

平均重合度260および酢化度54%のセルロースジアセテート100部に対し、分子量400のポリエチレングリコール75%、ジグリセリン20%および1,4-ブタンジオール5%の重量割合で混合した添加剤を200部加え、180~215℃のエクストルーダーで混合し、熔融させ、これを中空系用の二重円環状スリットを有する口金を用いて、中空部に窒素ガスを入れながら吐出させ、紡糸した。

次いで、84℃の熱水により添加剤を抽出し、さらにこの中空系にグリセリンを約120PHRの量で付与し、乾燥後

中空系を集束し、膜面積が約1.5m²の血液浄化器を組み立てた。中空系の内径は約200 μ mであり、膜厚は13.5 μ mであった。

得られた中空系の内表面および断面は、実施例1で示した写真で見られるのとほぼ同じように内表面がフラットであり、かつ断面が最内部および最外部に約50nmの厚さの薄い緻密層を有し、それらの間では実質的に均一なポラスな状態を示していた。

この血液浄化器の性能を表2に示す。

表2

UFR			血漿アルブミン の透過阻止率	β_2 -MGの ふるい係数 (in-vivo)	残血性 (in-vivo)
in-vitro	in-vivo	in-vivo/ in-vitro			
40	19	0.48	94.5%	0.45	良好

実施例3

平均重合度260および酢化度54%のセルロースジアセテート100部に対し、分子量400のポリエチレングリコール73%、ジグリセリン5%、グリセリン15%および1,4-ブタンジオール7%の重量割合で混合した添加剤を208部加え、温度180~215℃のエクストルーダーで混合し、熔融させ、これを中空系用の二重円環状スリットを有する口金を用いて、中空部に窒素ガスを入れながら吐

出させ、紡糸した。

次いで、84℃の熱水により添加剤を抽出し、さらにこの中空系にグリセリンを約130PHRの量で付与し、乾燥後中空系を集束し、膜面積が約1.5m²の血液浄化器を組み立てた。中空系の内径は195 μ mであり、膜厚は13.5 μ mであった。

この血液浄化器の性能を表3に示す。

表3

UFR			血漿アル ブミンの 透過阻止 率	β_2 -MGの ふるい係数 (in-vivo)	K _o (ウレア) (in-vitro)	残血性 (in-vivo)
in-vitro	in-vivo	in-vivo/ in-vitro				
42	19	0.45	96.5%	0.47	0.052(cm/分)	良好

実施例4

平均重合度260および酢化度55.2%のセルロースジアセテート100部に対し、分子量400のポリエチレングリコール72%、ジグリセリン5%、グリセリン13%および1,4-ブタンジオール10%の重量割合で混合した添加剤を2

08部加え、180~215℃のエクストルーダーで混合し、熔融させ、これを中空系用の二重円環状スリットを有する口金を用いて、中空部に窒素ガスを入れながら吐出させ、紡糸した。

次いで、84℃の熱水により添加剤を抽出し、さらにこ

の中空糸にグリセリンを約130PHRの量で付与し、乾燥後中空糸を集束し、膜面積が約1.5m²の血液浄化器を組み立てた。中空糸の内径は198 μ mであり、膜厚は13.5 μ

mであった。

この血液浄化器の性能を表4に示す。

表4

UFR			血漿アルブミンの透過阻止率	β_2 -MGのふるい係数 (in-vivo)	K _o (ウレア) (in-vitro)	残血性 (in-vivo)
in-vitro	in-vivo	in-vivo/in-vitro				
43.6	19	0.44	95.5%	0.49	0.056(cm/分)	良好

実施例5

平均重合度170および酢化度54.8%のセルロースジアセテート100部に対し、分子量400のポリエチレングリコール78%、ジグリセリン13%および1,4-ブタンジオール9%の重量割合で混合した添加剤を160部加え、実施例1と同様の操作で紡糸を行い、中空糸を得た。

さらに、この中空糸を80℃の温水で処理して添加剤を抽出し、グリセリンを95PHRの量で付与した。次いで、この中空糸を約11500本集束し、膜面積が約1.5m²の血液浄化器を組み立てた。

この血液浄化器の性能を表5に示す。

表5

UFR			残血性 (in-vivo)
in-vitro	in-vivo	in-vivo/in-vitro	
12.0	10.0	0.83	良好

比較例1

平均重合度260および酢化度54%のセルロースジアセテート100部に対し、分子量400のポリエチレングリコール50%、ジグリセリン25%および1,4-ブタンジオール25%の重量割合で混合した添加剤を210部加え、実施例1と同様の操作で紡糸を行い、次いで90℃の熱水で添加剤を抽出し、グリセリンを付与し、乾燥し、集束し、膜面積が約1.5m²の血液浄化器を組み立てた。グリセリンの付着量は145PHRであった。中空糸の内径は205 μ mであり、膜厚は12.5 μ mであった。

次に、実施例1と同様に、高分解能SEMで内表面および断面を観察した。内表面は繊維軸方向に凹凸の大きなすじを有しており（図6参照）、また断面（図7参照）からみると、細孔系はかなりバラツキがあった。in-vivoでの評価では、残血性が非常に悪かった。

この血液浄化器の性能を表6に示す。

in-vivo/in-vitroのUFRの比は非常に小さく、in-vivoでは目詰りを生じることを示しており、また血漿アルブミンの透過阻止率も低く、目的の膜が得られていないことがわかる。

表6

UFR			血漿アルブミンの透過阻止率	β_2 -MGのふるい係数 (in-vivo)	残血性 (in-vivo)
in-vitro	in-vivo	in-vivo/in-vitro			
67	17	0.25	88%	0.5	不良

比較例2

平均重合度170および酢化度54.8%のセルロースジアセテート100部に対して、分子量400のポリエチレングリコールを87.5%とジグリセリンを12.5%の重量割合で混合した添加剤を150部加えて混合し、実施例1と同様の

操作で紡糸を行い、中空糸を得た。さらにこの中空糸を70℃の温水で処理して添加剤を抽出し、グリセリンを付与した。このときのグリセリンの付着量は89PHRであった。

この中空糸を束状に集束し、膜面積が約1.5m²の血液

浄化器を組み立てた。

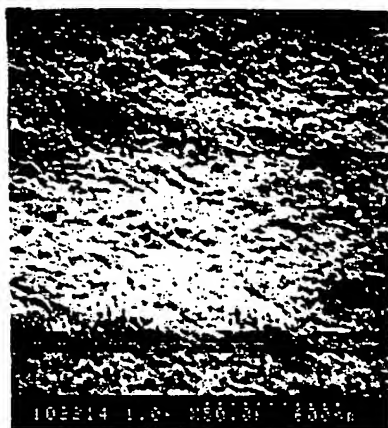
実施例1と同様に、高分解能SEMで断面を観察した（図8参照）ところ、ポリマーが密に凝集しすぎており、適度にポラスな状態とはなっていなかった。また、この膜についての β_2 -MGのふるい係数の実測値は0.15と非常に小さく、目標性能が得られないことがわか

る。

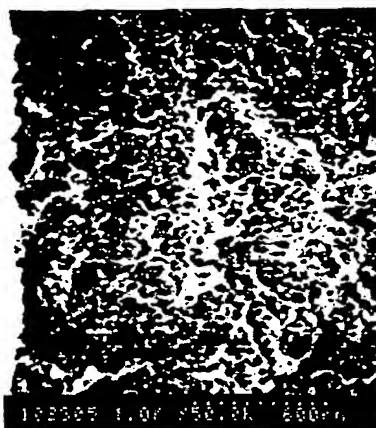
産業上の利用分野

本発明は、血液浄化操作における分離性能の経時変化が少なく、優れた分離特性を有するセルロースアセテート系の中空糸状血液浄化膜を提供するものであり、医療産業に有利に利用することができる。

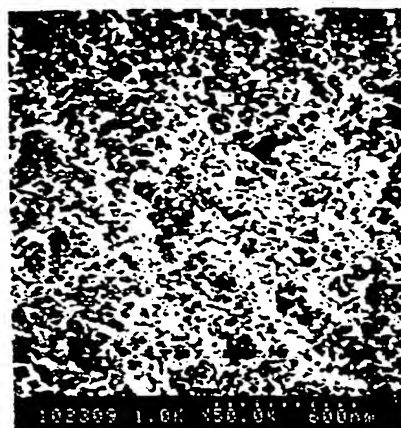
【第1図】



【第2図】



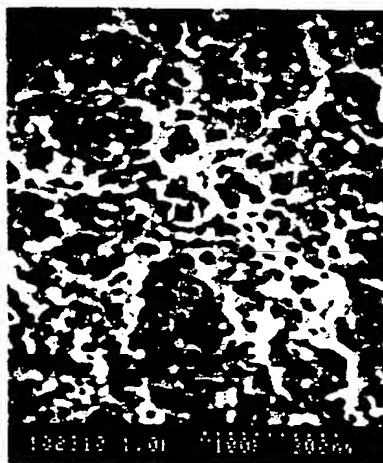
【第3図】



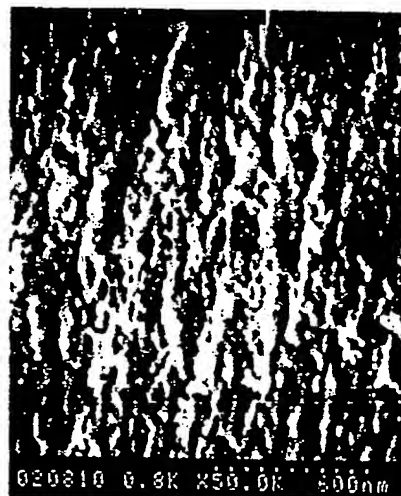
【第4図】



【第5図】

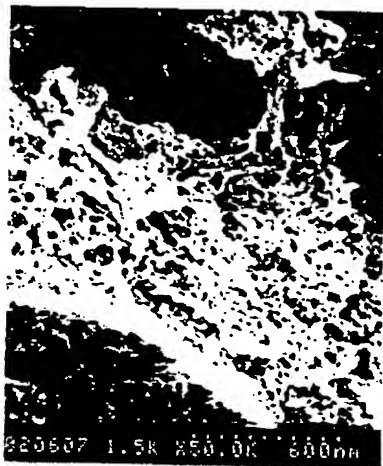


【第6図】

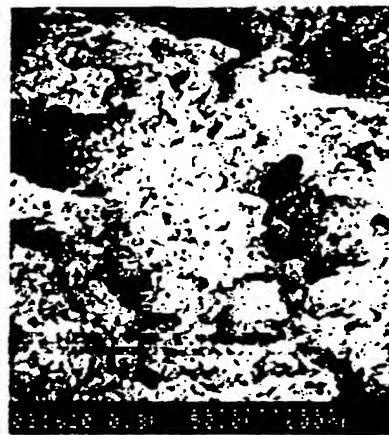


BEST AVAILABLE COPY

【第7図】



【第8図】



BEST AVAILABLE COPY

フロントページの続き

(56) 参考文献 特開 平3-33208 (JP, A)
 特開 平2-268767 (JP, A)
 特開 昭64-8976 (JP, A)
 特開 昭62-42705 (JP, A)
 特開 昭59-199807 (JP, A)
 特開 昭59-49806 (JP, A)

(58) 調査した分野 (Int. Cl. 7, DB名)
 B01D 67/00 - 71/82 510